Ueber Beeinflussung der diabetischen Azidose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MARIE DIRKS
aus Osterhusen.

München 1910
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. von Müller.

Ueber Beeinflussung der diabetischen Azidose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MARIE DIRKS
aus Osterhusen.

München 1910
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Professor Dr. von Müller.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555412_0142

Dem schweren Diabetes eigentümlich ist ausser der Glykosurie die Ausscheidung von Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure. Von diesen Körpern hat man zuerst das Azeton in ursächlichen Zusammenhang gebracht mit dem bei vielen Diabetikern auftretenden komatösen Zustand mit nachfolgendem Exitus. Petters*) bezog 1857 das Coma einer Diabetica auf eine Vergiftung mit Azeton, das er im Harn und im Blut nachwies. 1860 fand Kaulich*) gleichfalls Azeton im Diabetikerharn. Kussmaul*) hielt es für unwahrscheinlich, dass die Azetonämie als Ursache des Comas anzusprechen sei, nachdem er 1874 durch Versuche an Kaninchen bewiesen hatte, dass nur grosse Dosen Azeton eine Wirkung hervorrufen, und dass diese durchaus von den Erscheinungen beim Coma verschieden ist. 1865 beobachtete C. Gerhardt*), dass der Urin mancher Diabetiker bei Zusatz von Eisenchlorid eine dunkelbraunrote Farbe annimmt, und bezog dies auf die Gegenwart von Azetessigester. Er wies darauf hin, dass daraus Azeton entstehen könnte. 1881 erkannte Tollens*) diese Säure als Azetessigsäure. Man vermutete, dass auch noch andere Säuren im Diabetikerharn vorhanden seien. 1880 wies Stadelmann*) eine abnorme Säureproduktion beim Diabetiker nach. Er hielt die gefundene Säure für α-Crotonsäure. Er wies auf die Aehnlichkeit des Comas mit dem von Walther*) beobachteten Symptomenkomplex der Säurevergiftung hin. Minkowski*) und Külz*) identifizierten die ausgeschiedene Säure als linksdrehende β-Oxybuttersäure. Auf Grund dieser Entdekkung hält man die durch die übermässige Säureproduktion entstehende Alkaliverarmung des Blutes, die durch Untersuchungen

*) cit. nach Naunyn, Nothnagels Handbuch für spez. Pathologie und Therapie VII, 1.

von Minkowski bestätigt wurde, fast allgemein für den deletären Faktor beim schweren Diabetes und schreibt dem Azeton eine untergeordnete Bedeutung zu. Man nimmt an, dass die Ausscheidung dieser drei Produkte der Ausdruck einer pathologischen Stoffwechselveränderung ist, und zwar dass Azetessigsäure und Azeton aus der Oxybuttersäure entstehen. Auch bei Nichtdiabetikern treten unter bestimmten Bedingungen Azetonkörper auf. Rosenfeld[1]) und Hirschfeld[2]) haben nachgewiesen, dass der Wegfall der Kohlehydrate aus der Nahrung Azetonurie bewirkt. Daher werden bei der Inanition, wie Fr. Müller[3] gezeigt hat, regelmässig Azetonkörper ausgeschieden. Bedingung für das Auftreten von Azetonkörpern im Harn ist, dass Fettsäuren im Körper abgebaut werden, ohne dass gleichzeitig Kohlehydrate mitverbrennen. Die Kohlehydrate der Nahrung können aber beim schweren Diabetes das Auftreten von Azetonkörpern nicht verhindern, weil sie grösstenteils unverbrannt ausgeschieden werden. Ausserdem ist die dadurch bedingte Hyperglykämie und Glykosurie schädlich für das Gewebe. Man suchte daher nach Substanzen, welche, ohne selbst in Zucker überzugehen, wie die Kohlehydrate, die Fettverbrennung so beeinflussen, dass keine Azetonkörper dabei zur Ausscheidung kommen. Borchardt[4]), Hirschfeld[2]) und Weintraud[5]) fanden eine Verminderung der Azetonkörper nach Verabreichung verschiedener Eiweisskörper. v. Noorden[6]) erzielte günstige Resultate mit Albuminaten. Da jedoch Eiweisskörper den Harnzucker steigern, sind sie nicht als vollwertiger Ersatz der Kohlehydrate zu betrachten. Ausserdem hat man Körper, die ihrer chemischen Konstitution nach den Kohlehydraten nahestehen, auf ihre Wirkung auf die Acetonkörperausscheidung untersucht. v. Noorden*) hat erkannt, dass Hafermehl bedeutend besser vertragen wird als andere Kohlehydrate und die Azetonkörper des Harns vermindert. Von Hirschfeld*) und Julius Meyer[7]) wurde die azetonkörpervermindernde Wirkung des Glyzerins bewiesen, der Erfolg wurde von Satta[8]) bestätigt. Ausserdem wurden der Prüfung unterzogen: Glukonsäure (Schwarz), Xylose (Mohr und Loeb), Mannit (Hirschfeld), Zuckersäure (Schwarz). Baer und Blum[9]) konstatierten einen ausserordentlich günstigen Einfluss der Glutarsäure auf die Azidose des mit Phlorizin vergifteten Hundes. Satta[8]) fand eine Verminderung der Azetonkörper durch Weinsäure und Milchsäure und stellte fest, dass die wirksamen Substanzen sämtlich Alkohole und

*) l. c.

Oxysäuren seien. Die bisherigen Ersatzmittel für Kohlehydrate sind alle praktisch nicht brauchbar, weil sie teils zu teuer sind, teils schlecht vertragen werden.

Neubauer[10]) schlug einen anderen Weg ein, die Azidose zu beeinflussen. Er suchte die Bildung der Azetonkörper dadurch einzuschränken, dass er die Menge des im Körper verbrennenden Fettes, des Azetonkörperbildners, verminderte, indem er eine andere Energiequelle, den Wein, zuführte, dessen Alkohol das Fett nach seinem Kalorienwert ersetzen sollte. Neubauer stellte bei Diabetikern und Gesunden Untersuchungen mit Wein an und erzielte bei schwerer diabetischer Azidose eine sehr deutliche, bei leichter Azidose eine geringe oder zweifelhafte, beim gesunden hungernden Menschen keine vermindernde Wirkung auf die Azetonkörper. Gleichzeitig bewirkte der Weingenuss eine Herabsetzung des Harnzuckers, wie schon öfters beobachtet wurde (Külz, v. Noorden). Auf Grund dieser Resultate kam Neubauer zu einer von der bisherigen abweichenden Auffassung von der Wirkung des Weins. Denn mit der Annahme, dass durch die Einschränkung der Fettzersetzung eine verminderte Bildung der pathologischen Endprodukte des Fettabbaus statthabe, wäre die Tatsache nicht zu erklären, dass die Wirkung nicht in gleichem Masse bei geringer Azidose des Diabetikers und bei der kohlehydratfreien Kost des Normalen eintritt. Vielmehr vermutet Neubauer aus diesem Grunde, dass der Alkohol primär die Zersetzung des Zuckers begünstigt, und dass dann diese verwerteten Kohlehydrate ihre azetonkörpervermindernde Wirkung entfalten.

Neubauer teilte seine Versuche mit Alkohol 1902 auf dem Kongress zu Karlsbad mit. 1906 publizierten Benedikt und Török[11]) kurz nach dem Erscheinen von Neubauers Arbeit ihre Untersuchungen über den Alkohol in der Ernährung der Zuckerkranken. Sie hatten dieselbe Wirkung erzielt wie Neubauer: Verminderung des Zuckers, der Azetonkörper und des Stickstoffs. Ihre Deutung: Fettsparung durch den Alkohol, ist dieselbe Meinung wie die, von der Neubauer bei seinen Versuchen ausging.

Das Resultat, das Neubauer mit dem Wein erzielte, unterscheidet sich durchaus von der Wirkung der übrigen antiketogenen Substanzen (ausser der Glutarsäure nach Baer und Blum*) durch die gleichzeitige günstige Beeinflussung der Glykosurie. Dadurch gewinnt der Wein eine Bedeutung für die Therapie des Diabetes,

*) Wird später ausführlich besprochen.

in der er schon längst geschätzt wird, ohne dass die eigentliche Wirkung festgestellt wurde. Nur die günstige Wirkung auf die Zuckerausscheidung wurde wiederholt beobachtet. Naunyn[12]) sieht den Alkohol als wertvolles Stomachikum beim Diabetes an. Hirschfeld[13]) fand bei verschiedenen Diabetikern verschiedenes Verhalten der Zuckerausscheidung nach Alkoholgaben, keine Beeinflussung der Azetonurie. Dennoch empfiehlt er die Verwendung des Alkohols bei der Diabetestherapie sehr eindringlich, indem er besonders seinen Wert als Nahrungsmittel, durch welches die gesamte Ernährung begünstigt wird, hervorhebt. Es erschien also wünschenswert, Nachprüfungen über die Weinwirkung anzustellen. Die Gelegenheit dazu gab der Eintritt des 23 jährigen Diabetikers Schm. ins Krankenhaus l. d. I.

Bestimmungsmethoden.

Der Urin wurde in 24 stündigen Perioden gesammelt. Die einzelnen Portionen wurden gut gemischt.

Die Stickstoffbestimmung geschah nach der Kjeldahlschen Methode. Zur Feststellung der Zuckermenge wurde der Urin sofort und nach vollständiger Vergärung mit Hefe polarisiert und die beiden gefundenen Werte addiert. Das Ammoniak wurde nach Schlösing bestimmt.

Zur Azetonbestimmung diente die Methode von Messinger-Huppert. Es wurden jedesmal 20 ccm verarbeitet.

Für die Oxybuttersäurebestimmung wurde die Methode von Bergell in folgender etwas modifizierter Ausführung (Schindo) benutzt:

Der frische Urin wird vollständig vergoren, so dass er keine Reduktion mehr zeigt. Dann filtriert man ihn, macht 150 ccm davon schwach alkalisch mit Natriumbikarbonat und dampft auf dem Wasserbad ein bis fast zur Trockne. Dann versetzt man die Masse mit Phosphorsäure, um die Oxybuttersäure frei zu machen, verreibt mit Kieselguhr, bis ein vollkommen trockenes Pulver entsteht, und zieht dieses drei bis vier Tage mit Äether im Soxlethschen Apparat aus. Den Aether lässt man vorsichtig auf nicht zu heissem Wasserbad verdunsten. Den Rückstand füllt man mit Wasser bis auf 15 ccm auf, entfärbt mit Tierkohle und polarisiert in einem 1 dm langen Polarisationsröhrchen eines Halbschattenpolarimeters. Die spezifische Drehung wurde nach Magnus-Levy mit $\alpha D = 24{,}12$ angenommen. Die Methode ist recht umständlich. Die Fehlergrenze ist aber durch lange Dauer der Aether-

extraktion möglichst reduziert worden. Die Extraktion wurde nach der Bestimmung jedesmal noch 24 Stunden fortgesetzt und noch einmal polarisiert. Es wurde beim zweiten Mal nie mehr eine Linksdrehung beobachtet, so dass man annehmen kann, dass die erste Drehung dem vollen Oxybuttersäurewert entspricht. Die Bestimmungen von Stickstoff, Ammoniak und Azeton wurden sämtlich doppelt ausgeführt und ergaben übereinstimmende Werte.

Krankengeschichte.

Es handelt sich um einen 23 jährigen Oekonomiehandwerker.

Anamnese: Keine Zuckerkrankheit, keine Gicht, keine Fettsucht in der Familie. Eltern und Geschwister sind vollkommen gesund. Patient war früher immer gesund, als Kind kräftig; Verletzungen heilten gut.

Jetzige Krankheit: Oktober 1905 ist er zum Militär gekommen und für gesund erklärt. Der Urin wurde nicht untersucht. Gewicht bei der Aushebung 57 Kilo. Der Dienst hat ihn sehr angestrengt. Anfang Mai 1907 fing er an, sich sehr müde zu fühlen, hatte Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und Aufstossen. Er hatte grossen Appetit. Der Durst quälte ihn, und er beobachtete, dass er viel Urin lassen musste, auch in der Nacht. Oft hatte er Wadenkrämpfe. Es wurde dann Zucker im Urin gefunden und Pat. kam ins Lazarett.

Seit $^3/_4$ Jahren leidet Pat. an Sehstörung. Hartnäckige Obstipation.

Potatorium: Pat. gibt an, keinen Wein, aber an Werktagen 1 Liter Bier, an Sonntagen 3—4 Liter Bier getrunken zu haben.

Sexuelle Infektion wird negiert.

Status praesens: Kleiner, ziemlich blasser Mann mit geringem Fettpolster und mässig entwickelter Muskulatur. Auffallend trockene, etwas abschuppende Haut. Keine Drüsenschwellungen. Leichtes Oedem beider Unterschenkel und Füsse.

Tonsillen ziemlich gross. Zähne bis auf einen stark defekten Molarzahn gut erhalten.

Thorax flach. Leichte Kyphose der Brustwirbelsäule.

Lungengrenzen an normaler Stelle. Ueber der rechten Spitze ist der Perkussionsschall höher und kürzer als links. Dort ist auch das Exspirium etwas verschärft, sonst überall reines Vesikuläratmen. Keine Rasselgeräusche.

Herzdämpfung von gehörigem Umfang. Herzaktion regelmässig und ruhig. Herztöne rein.

Abdomen mässig gewölbt, nicht druckempfindlich.

Leberdämpfung: M.-L.: 2 cm unterhalb des Rippenbogens. Mittellinie: 6 cm unterhalb des Proc. xiphoides.

Milzdämpfung: 6 cm breit. Milz nicht palpabel.

Nervensystem: Pupillen reagieren auf Lichteinfall und bei Konvergenz. Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen, ebenso der Radiusperiost. und Tricepsreflex. Bauchdecken- und Cremasterreflex vorhanden.

Grobe Kraft im linken Quadriceps etwas herabgesetzt, sonst überall verhältnismässig gut. Keine Ataxie. Sensibilität in allen Qualitäten erhalten.

Augenbefund: Bei seitlicher Beleuchtung grauer Reflex auf dem linken Auge. Augenhintergrund erscheint beiderseits, besonders links unscharf. Fähigkeit des Lesens nicht gestört.

Urinbefund:

Zucker stark +
Azeton +
Azetessigsäure +
Albumen —
Mikroskopischer Befund negativ
Reaktion sauer
Harnmenge am ersten Tage 2920 ccm. Die quantitative Untersuchung auf Oxybuttersäure ergibt an diesem Tage 30,95 g.

Der Kranke ist den ganzen Tag ausser Bett, er darf zeitweise auch im Garten umhergehen. Er ist jedoch vollkommen isoliert und wird streng überwacht. Er fühlt sich sehr matt, hat aber keine besonderen Beschwerden. Infolge der ruhigen Lebensweise sind schon am dritten Tage die Oedeme der Unterschenkel geschwunden.

Die Behandlung des Kranken beginnt mit der Regelung der Kost. Sofort strenge Diät einzuführen, erscheint bei dem Zustande des Patienten zu gewagt. Er erhält daher Eiweiss und Fett in genau abgemessener Menge, dazu 30 g Semmel. Geändert wird die Kost nur insofern, als von Zeit zu Zeit mit dem Fleisch gewechselt wird, um den Wünschen des Patienten gerecht zu werden. Das Kalorienbedürfnis wird grösstenteils durch Fett gedeckt. Die Zusammensetzung der Kost ist durchschnittlich folgende (Zusammensetzung der Nahrungsmittel und Kalorienberechnung nach Schwenckenbecher):

25. VII.	Fett	KH	Kal.
30 g Brot		18,8	80
1/8 l Rahm	28	5,3	304
50 g Käse	24	1	300
120 g Butter	101	0,6	948
175 g Ochsenfleisch	4,9		308
385 g Sauerkraut (die darin enthaltene Butter — 10 g — ist oben mitberechnet)		19,2	77
50 g Speck	47,8		444
75 g Schinken	6		133
80 g Eier (ohne Schale gewogen)	9,7	0,4	133
	221,4	45,3	2727
Durch den Harn verloren gegangene Kalorien			546
		Rest: Kalorien	2181

Es kommen dem Kranken 2181 Kalorien, also etwa 44 Kalorien pro kg Körpergewicht zugute. Die Ernährung ist demnach trotz der Verluste ausreichend. Am 26. VII. finden sich im Urin wenige kurze

gekörnte Zylinder, kein Eiweiss. Ebenso am folgenden Tage. Die Reaktion des Harns ist sauer. Am 27. VII. erhält der Pat. auf seinen Wunsch eine Zulage von 50 g Speck. Dadurch wird die eingeführte Fettmenge auf 277 g, die Kalorien auf 3224 erhöht, so dass nach Abzug der durch Zucker und Azetonkörper verloren gegangenen 669 Kalorien noch 2555 Kalorien für die Verwertung im Körper bleiben.

Nach Einführung der geregelten Diät bleibt die ausgeschiedene Zuckermenge zunächst ungefähr auf der gleichen Höhe. Die Azetonkörper steigen an, bis sie am 27. VII. die Menge von 60 g erreicht haben.

	23. VII.	24. VII.	25. VII.	26. VII.	27. VII.
Zucker	111	99,3	88	90	96,5
Azetonkörper	39,83	30,23	40,79	53,02	60,25

Am 28. VII. enthält der Harn Eiweiss und zahlreiche Zylinder von der gleichen Beschaffenheit wie an den vorhergehenden Tagen, die Reaktion des Harns ist sauer. Bei der ärztlichen Visite am Morgen liegt der Patient mit stark gerötetem Gesicht im Bett und ist sehr unruhig. Die Atmung ist frequent — 34 Atemzüge in der Minute —, der Puls ist beschleunigt (112). Er liegt vollkommen apathisch da, auf die Frage nach seinem Befinden klagt er über Kopfweh und Schmerzen im Epigastrium. Es werden daraufhin zwei Flaschen Wein und 50 g Natr. bicarbon. verordnet, die der Kranke im Laufe des Tages nehmen soll. Während des Vormittags verschlimmert sich der Zustand. Pat. ist benommen, reagiert jedoch auf Anruf. Die Atmung wird noch frequenter, die einzelnen Atemzüge sehr tief. Nahrungsaufnahme wird vollständig verweigert. Gegen Abend wird die Atmung ruhiger und flacher. Auf Einlauf erfolgt Stuhlgang. Der Kranke gibt jetzt geordnete, aber noch spärliche Antworten und fühlt sich wohler, hat aber noch starke Kopfschmerzen. Er kann jetzt auch etwas Nahrung zu sich nehmen. Infolge der Appetitlosigkeit des Kranken werden die Kohlehydrate gegen vorher auf die Hälfte — 24,5 g —, das Fett auf 36 g reduziert. Diese Nahrung entspricht 500 Kalorien, nach Abzug der Verluste bleiben noch 132 Kalorien, jedoch werden noch 1296 Kalorien als Wein zugeführt. Die letzten am andern Morgen gelassenen Harnportionen dieser Periode reagieren schwach alkalisch.

Am nächsten Tage (29. VII.) ist die Atmung wieder normal, das Kopfweh hat nachgelassen. Der Pat. erhält wieder eine Flasche Wein = 648 Kalorien, kein Alkali. Er geniesst ausser derselben Kost wie am Comatage noch 42 g Kalbfleisch. Es stehen dem Organismus demnach 1098 Kalorien zur Verfügung.

Aus dem klinischen Verlauf kann man nicht entnehmen, ob die Besserung dem Alkali oder dem Wein zuzuschreiben ist. Magnus-Levy[14]) hat verschiedene Fälle von Coma durch Alkali geheilt, jedoch nur Kinder, bei Erwachsenen hat bisher das Alkali, wenn es erst bei schon ausgebrochenem Coma gegeben wurde, versagt. Ausserdem hat Magnus-Levy und auch Naunyn viel grössere Dosen von Alkali gegeben. Trotzdem wäre es nicht ausgeschlossen, dass bei diesem Fall die 50 g Natr. bicarb. ausgereicht hätten, die im Körper vorhandene Säure zu neutralisieren und so die Heilung herbeizuführen. Ein objektives Urteil darüber gestattet nur der Urinbefund. Vom 24. VII., dem zweiten Tage

vom Beginn der Untersuchung, bis zum 27. VII. steigen die Mengen der Oxybuttersäure und der Gesamtazetonkörper sehr deutlich an. Am Tage vor dem Coma wurden 60,25 g Gesamtazetonkörper (als Oxybuttersäure berechnet) ausgeschieden. Während des Comas werden nach den Erfahrungen von Magnus-Levy erheblich mehr Azetonkörper ausgeschieden als ausserhalb desselben. Nun wurde bei Ausbruch des Comas Alkali gereicht, das bekanntlich die Oxybuttersäureausscheidung steigert durch Ausschwemmung der im Körper befindlichen Säure. Man sollte also erwarten, dass an dem Comatage weit über 60 g Azetonkörper im Urin gefunden wurden. Die Tabelle zeigt das Gegenteil, es waren weniger als die Hälfte darin enthalten.

Siehe Gesamt-Tabelle: 25. VII. bis 31. VII. inkl.

Dass die Säure im Körper retiniert wurde, ist nicht wahrscheinlich, da sich das Coma gebessert hat, und da das gereichte Alkali die Ausscheidungsverhältnisse erleichterte. Auch wurde der Harn bei der Besserung schwach alkalisch, das Alkali hat keine Säure mehr im Körper vorgefunden. Es muss also weniger Oxybuttersäure gebildet worden sein, oder sie muss vom Organismus verbrannt sein. Nach diesen Erwägungen darf man wohl annehmen, dass dem Wein dieses günstige Resultat zugeschrieben werden muss. Diese Ansicht wird noch gestützt dadurch, dass am zweiten Tage, wo nur Wein, kein Alkali mehr gereicht wurde, die Azetonkörpermenge wiederum bedeutend herabgesetzt wurde. Man könnte allerdings auch annehmen, dass die erheblich verminderte Fettzufuhr die Ursache der Verminderung der Azetonkörper sei. L. Schwarz hat nachgewiesen, dass Diabetiker auf erhöhte Fettzufuhr mit Steigerung der Azetonurie reagieren. Eine Verminderung des Fettes in der Nahrung könnte demnach auch eine Verminderung der Azetonkörper bewirken. Bei unserem Diabetiker wurde aber in der Nahrung nur eine äusserst geringe Menge Kalorien zugeführt, das Kalorienbedürfnis musste daher zum grössten Teil aus Körperfett gedeckt werden. Die Menge des zersetzten Fettes wäre also sicher nicht geringer gewesen als in den Tagen vorher, sondern wahrscheinlich viel grösser, wenn nicht eine andere Energiequelle, ein Fettsparer, zugeführt worden wäre, der Alkohol. Man darf wohl annehmen, dass der Alkohol beim Coma, wo die Nahrungsaufnahme verweigert wird, als Nahrungsmittel dient und das Körperfett vor dem Zerfall schützt. Durch die Minderzersetzung des Fettes wird auch die Bildung seiner pathologischen Zersetzungsprodukte, welche das Coma bedingen, eingeschränkt.

Ob ein Einfluss auf den Eiweissumsatz stattgefunden hat, lässt sich schwer beurteilen, da ja durch das Coma vollständig veränderte Verhältnisse eintreten, die auch allein schon eine Herabsetzung des Harnstickstoffes bewirken könnten. Auf Grund der späteren Ergebnisse, die damit übereinstimmen, ist doch eine Einschränkung des Eiweisszerfalls nicht von der Hand zu weisen, im Gegensatz zu den Untersuchungen von Miura am Gesunden, der keine Eiweisssparung des Alkohols nachweisen konnte. Jedenfalls ist ein erhöhter Eiweisszerfall, wie er von verschiedenen Autoren im Coma beobachtet wurde, bei unserem Fall nicht zu konstatieren.

Dann hat der Alkohol scheinbar auch eine bessere Verarbeitung des Zuckers bewirkt. Die Zuckerausscheidung war an den vorhergehen-

den Tagen sehr hoch, sie sinkt nach dem Weingenuss von 96,5 g auf 35,4 g und 40 g. Es könnte aber auch dafür die geringere Nahrungsaufnahme verantwortlich gemacht werden. Eine Entscheidung kann darüber nur ausserhalb des Comas getroffen werden, wo die Bedingungen vor und während des Versuches dieselben sind.

In der dem Coma folgenden Zeit fühlt sich der Pat. wieder wohl. Es werden noch täglich Külzsche Zylinder gefunden. Vom 30. VII. an sind diese meist hyalin. Sie sind bis zum 7. VIII. nachzuweisen. Auch enthält der Urin bis dahin Eiweiss in Spuren, später nicht mehr. Die Reaktion des Harns ist sauer. Am 30. VII. ist die Kost wieder wie anfangs. Am 1. VIII. werden wieder 50 g Speck zugelegt, die dann beibehalten werden.

1. VIII. 07	Fett	KH	Kal.
30 g Brot		18,8	80
1/8 l Rahm	28	5,3	304
120 g Butter	101	0,6	948
122 g Ochsenfleisch	3,4		215
196 g Spinat		3,1	12
214 g Sauerkraut		11	44
100 g Speck	95,6		889
48 g Schinken	4		87
82 g Eier	10	0,4	136
50 g Käse	24	1	300
	266	472	2715
		Verlust	401
		Rest	2314 Kal.

Vom 3. VIII. an bekommt er nur noch 70 g Butter statt 120 g, so dass der Fettbestand wieder wie früher ist.

3. VIII. 07	Fett	KH	Kal.
30 g Brot		18,8	80
1/8 l Rahm	28	5,3	304
50 g Käse	24	1	300
70 g Butter	59,1	0,4	533
164 g Spinat		2,6	10
278 g Sauerkraut		13,9	56
100 g Speck	95,6		889
75 g Schinken	6		133
75 g Eier	9	0,4	124
	221,7	42,4	2449
		Verlust	522
		Rest	1927 al.

Nach dem günstigen Resultat im Coma erscheint es wünschenswert, auch ausserhalb desselben die Wirkung des Weines nochmals genau zu

prüfen, um zu sehen, ob auch dann, wenn die Kost und die sonstigen Bedingungen in der Vorperiode und in der Weinperiode dieselben sind, dieselben Einflüsse zu bemerken sind. Pat. Schm. erhält daher am 8. VIII. und am 31. VIII. je 1000 ccm Kaiserstühler.

Siehe Gesamt-Tabelle: 7. VIII. bis 9. VIII; dann 29. VIII. bis 2. IX.

Es treten im allgemeinen dieselben Erscheinungen auf: Herabsetzung der Azetonkörper, des Stickstoffs und des Zuckers, der Zucker ist stärker vermindert als dem N entspricht.

Alle diese Versuche und auch die früheren von Neubauer wurden mit Wein gemacht. Es ist nun natürlich nicht ohne weiteres zulässig, die Wirkung auf den Alkohol zu beziehen, es könnte ja eine andere wirksame Substanz in dem Wein enthalten sein.

Die Analyse des angewandten Kaiserstühlers, die ich Herrn Oberapotheker Speth verdanke, ergibt folgende Zusammensetzung:

Spez. Gewicht 0,9930; Alkohol Gewichtsproz. 9,92, Volumproz. 11,86; Extrakt 2,36%; Mineralbestandteile 0,2268%; Freie Säuren (als Weinsteinsäure berechnet) 0,547%; flüchtige Säuren (als Essigsäure berechnet) 0,096%; Gesamtweinsteinsäure 0,146%; Glyzerin 0,820%; Zucker (Invertzucker) 0,0274%; Schwefelsäure (SO_3) 0,04255% = Kaliumsulfat 0,924%.

Es ist also auch Glyzerin darin enthalten, welchem von verschiedenen Autoren eine vermindernde Wirkung auf die Azetonkörperausscheidung zuerkannt wird (Schultzen, Hirschfeld, Julius Meyer, Satta, Weintraud). Nach der Analyse enthält der Wein 0,8% Glyzerin, 1000 ccm Wein entsprechen demnach 8 g Glyzerin. Eine entsprechende Menge wird zunächst dem Patienten verabreicht.

Siehe Gesamt-Tabelle: 21. VIII. bis 23. VIII.

Das Ergebnis ist so undeutlich, dass daraus keine Schlüsse zu ziehen sind. Der Patient erhält daher eine grössere Dosis Glyzerin: 44 g.

Siehe Gesamt-Tabelle: 30. IX. bis 2. X.

Diesmal ist die vermindernde Wirkung auf die Azetonkörper sehr deutlich, gleichzeitig ist aber die Glykosurie gesteigert. Daher ist das Glyzerin für die Diabetestherapie nicht geeignet. Ausserdem ruft es leicht Verdauungsstörungen hervor. Da nach den Versuchen kleine Mengen Glyzerin keinen nennenswerten Einfluss haben und die Wirkungsweise nicht der des Weins entspricht, kann die günstige Wirkung des Weins nicht auf dem Glyzeringehalt beruhen.

Man muss also nach einer anderen wirksamen Substanz suchen. Zu diesem Zweck wurde für vier Versuche der Wein im Liebigkühler, für einen fünften Versuch zwei Portionen im Vakuum bei 44° überdestilliert, bis die überdestillierende Flüssigkeit keine Alkoholreaktion mehr gab (Jodoformreaktion). Der Rückstand wurde mit destilliertem Wasser verdünnt und dem Kranken wie sonst der Wein in vier Portionen gereicht.

Siehe Gesamt-Tabelle: Versuch I: 5. VIII. bis 7. VIII.; Versuch II: 13. VIII. bis 15. VIII.; Versuch III: 16. VIII. bis 18. VIII.; Versuch IV: 26. VIII. bis 28. VIII.; Versuch V: 9. IX. bis 11. IX.

Der Harnzucker ist also nur in Versuch II, III und IV deutlich herabgesetzt, in Versuch I und V ist kein Einfluss bemerkbar. Auch bei der Einwirkung auf die Azetonkörper ist das Resultat nicht eindeutig, Versuch I, II und V zeigen deutliche Verminderung, während in Versuch

III und IV keine Reaktion erfolgt ist. Noch geringer ist die Veränderung der Stickstoffausscheidung durch den Rückstand. Demnach ist eine günstige Wirkung des Weines, der seines Alkohols beraubt ist, nicht deutlich. Die Mehrzahl der Versuche könnte zwar in günstigem Sinne gedeutet werden, aber wegen der andern Resultate ist bei der Beurteilung Vorsicht geboten. Die wirksame Substanz ist also wahrscheinlich der Alkohol.

Um dies zu beweisen, wurden noch verschiedene Versuche mit reinem Alkohol gemacht. Es wurden 90 g Alcohol absol., die dem Alkoholgehalt von 1000 ccm Wein ungefähr entsprechen, mit destilliertem Wasser verdünnt. Das Resultat ist folgendes:

Siehe Gesamt-Tabelle: 18. VIII. bis 20. VIII.

Es ist eine deutliche Verminderung der Azetonkörper und des Zuckers zu verzeichnen, die N-Menge ist jedoch die gleiche geblieben. Nun war es noch wünschenswert, das Verhalten bei einer längeren Alkoholperiode zu studieren.

Siehe Gesamt-Tabelle: 3. IX. bis 8. IX.

Zunächst findet sich wieder eine Bestätigung der früheren Resultate. Besonders überzeugend ist die Beeinflussung der Oxybuttersäure, es bestand absolut keine Linksdrehung der Lösung. Die verzeichneten 4,24 g wurden als Azeton und Azetessigsäure ausgeschieden. Hier ist auch wieder eine deutliche Einwirkung auf den Stickstoff zu bemerken. Sehr auffallend ist aber, dass während der Versuchsperiode keine weitere Verminderung der Zuckermenge stattfindet, eher eine kleine Steigerung am dritten Tage, und dass auch die Azetonkörper allmählich wieder ansteigen. Offenbar sind ausserhalb des Comas 90 g Alkohol zu viel, so dass durch diese grossen Mengen, wenn sie dauernd gegeben werden, eventuell doch eine Protoplasmaschädigung bewirkt wird, wie sie Stäubli[15]) bei seinem Fall vom Alkohol annimmt, weil bei seinem Versuch am Tage nach der Alkoholperiode die Azetonkörperausscheidung wieder stark vermehrt war. Wahrscheinlich ist jedoch die Steigerung eher auf den exzessiven Fettgenuss, der während der ganzen Periode andauerte, zu beziehen. Miura[16]) konnte durch seine länger dauernden Versuche am Gesunden (Selbstversuch) keine protoplasmaschädigende Wirkung des Alkohols nachweisen. In der Alkoholperiode selbst fand auch Stäubli eine Verminderung der Azetonkörper. Die Verabreichung des Destillates, das die ganze Alkoholmenge von 1000 ccm Wein — 90 g Alkohol — enthielt, hat bei einem Versuch ein vollkommen negatives Resultat ergeben. Vielleicht hat dies seinen Grund in dem Befinden des Kranken, das an diesem Tage, dem 4. VIII., durch ein Zahngeschwür stark beeinträchtigt war. Möglicherweise wären die Glykosurie und die Azetonkörperausscheidung ohne das Destillat gesteigert worden. Man darf also trotzdem annehmen, dass die Wirkung des Weines durch den Alkohol bedingt ist. Es ist jedoch nach den Untersuchungsresultaten eine gleichzeitige Wirkung eines andern Bestandteiles nicht ausgeschlossen.

Während dieser Versuche wurde die Kost in geringfügiger Weise geändert. Am 9. VIII. wies der Pat. 30 g Käse und 30 g Butter von seinem üblichen Quantum zurück, am nächsten Tage war die Kost wieder wie vorher. Am 16. VIII. und am 29. VIII. wurden 50 g Speck fortgelassen. Am 8., 26., 31. VIII. und vom 7. IX. an erhielt er Schweinefleisch

statt Rindfleisch, wodurch die Fettmenge etwas erhöht wurde. Vom 20. VIII. an bekam er ein Ei mehr als vorher, so dass die Kost zuletzt durchschnittlich folgende Zusammensetzung hatte:

7. IX.	Fett	KH	Kal.
30 g Brot		18,8	80
1/8 l Rahm	28	5,3	304
50 g Käse	24	1	300
70 g Butter	59,1	0,4	553
100 g Speck	95,6		889
75 g Schinken	6		133
127 g Eier	15,3	0,6	210
160 g Schweinefleisch	13,1		352
452 g Spinat		7,2	29
219 g Sauerkraut		10,9	44
148 g Salat mit 2 g Oel	0,7	3,1	24
	241,8	47,3	2925
		Verlust	172
		Rest	2753 Kal.

Der Zustand des Kranken bessert sich allmählich, der allgemeine Gewebsturgor nimmt zu, ohne dass Oedeme auftreten, die Wadenkrämpfe hören auf, die Gesichtsfarbe wird frischer, die Wangen werden voller. Das Körpergewicht nimmt zu. Auch das subjektive Befinden bessert sich. Die Wein- und Alkoholgaben haben also scheinbar auch auf den Allgemeinzustand des Kranken einen günstigen Einfluss gehabt.

Für die Erklärung der Wirkung des Alkohols gibt es verschiedene Möglichkeiten. Jede beobachtete Veränderung des Stoffwechsels kann für sich durch Einwirkung des Alkohols entstehen, oder die Hauptwirkung erstreckt sich auf einen Stoff und die übrigen Erscheinungen sind teils davon abhängig, teils selbständig. Die Verminderung der N-Ausscheidung hat ihren Grund in einer N-Retention, oder es hat eine Einschränkung der Eiweisszersetzung stattgefunden. Dies lässt sich schwer entscheiden. Eine vikariierende Mehrausscheidung an den Nachtagen ist nicht nachzuweisen, daher ist es wahrscheinlicher, dass die Eiweisszersetzung herabgesetzt ist.

Bei der Zucker- und Azetonkörperausscheidung kommen die Möglichkeiten in Betracht, die Neubauer für die Azetonkörper aufgestellt hat:

1. Retention,
2. bessere Zersetzung der schon gebildeten Stoffe,
3. verminderte Bildung.

1. Eine Retention von Zucker ist nicht absolut auszuschliessen, das gute Befinden des Kranken jedoch nach den Alkoholgaben, das nicht auf eine erhöhte Glykämie schliessen lässt, spricht dagegen. Auch steigen die Zuckerwerte in der Nachperiode nie höher an, als sie in der Vorperiode waren. Bei den Azetonkörpern ist eine Retention als ausgeschlossen zu betrachten, denn wie sollte die Heilung des Comas zustande gekommen sein, wenn noch mehr Säuren im Körper angehäuft wurden als vorher.

2. Neubauer nimmt eine bessere Zersetzung des Zuckers und der Azetonkörper an. Er ist der Ansicht, dass der Alkohol auf irgendeinem Wege die Zersetzung des Zuckers begünstige, und dass nun der Zucker seine bekannte azetonkörpervermindernde Wirkung entfalte. Diese Deutung wird sowohl der Verminderung des Zuckers wie der Azetonkörper gerecht, die verminderte N-Ausscheidung könnte auf Eiweisssparung infolge besserer Kohlehydratzersetzung bezogen werden.

3. Verminderte Bildung von Zucker und von Azetonkörpern wäre möglich, wenn der Alkohol primär deren Muttersubstanzen angreift.

a) Bei einer Einschränkung des Eiweisszerfalls, welche ja durch die Herabsetzung der Stickstoffausfuhr wahrscheinlich gemacht wird, müssten natürlich die Abbauprodukte des Eiweisses vermindert sein. Dass Zucker aus Eiweiss entstehen kann, wird fast allgemein angenommen. Fr. Müller[17]) ist der Ansicht, dass N-haltige Atomkomplexe der Eiweisskörper, welche durch Abspaltung ihre Aminogruppe verlieren, die Brücke zwischen Eiweiss und Zucker bilden. Von Alanin, Asparagin und Glykokoll (Embden und Salomon) ist es sicher, dass sie eine Quelle des Zuckers darstellen. Wenn nun die Azetonkörper ebenfalls zu den Eiweissabbauprodukten zu zählen wären, so wäre eine Erklärung für die Verminderung sämtlicher drei Stoffe gegeben. Nach den Untersuchungen von Embden, Salomon und Schmidt[18]), von Baer und Blum[19]) und von Borchardt*) ist es sicher, dass aus dem Eiweiss Azetonkörper entstehen können. Es müsste dann noch nachgewiesen werden, dass die Verminderung der Azetonkörper nicht grösser ist, als der weniger zersetzten Eiweissmenge entspricht. Da über die maximale Oxybuttersäuremenge, welche aus Eiweiss entstehen kann, nichts bekannt ist, lässt sich die Frage nicht entscheiden.

*) l. c.

b) Eine verminderte Fettzersetzung würde zur Folge haben, dass weniger Azetonkörper gebildet werden. Ob auch die Zuckerbildung dadurch eingeschränkt wird, hängt davon ab, ob Zucker aus Fett stammt. Geelmuyden[20]) sprach sich für die Bildung von Zucker aus Fett aus, ebenso Pflüger. Dass aus dem Glyzerin des Fettes Zucker entstehen kann, ist bekannt (Cremer, Mohr).

Aber auch die Fettsäurekomponente wird in neuerer Zeit als Zuckerbildner angesehen. Nachdem die Zuckerbildung aus Amino- und Oxysäuren (Alanin, Asparagin, Glykokoll, Milchsäure) erwiesen ist, und nachdem sowohl Embden wie Baer und Blum deren Abbau über die Fettsäuren festgestellt haben, ist kein Grund mehr vorhanden, an der Zuckerbildung aus der Fettsäure selbst zu zweifeln. v. Noorden sagt: „Zuckerbildung aus Fett ist ein fakultativer Prozess des Tierkörpers, d. h. er vollzieht sich nur dann, wenn der Organismus aus irgendeinem Grunde Mangel an Kohlehydraten leidet. Dies ist der Fall bei Hunger, Eiweiss-Fettdiät, Diabetes. Die Hemmungswirkung der Kohlehydrate und anderer antiketogener Substanzen lässt sich mit dieser Theorie so erklären: sie treten der Zuckerbildung aus Fett und damit der Entstehung der als Nebenprodukte abfallenden Azetonkörper entgegen." Die antiketogene Wirkung des Alkohols ist mit dieser Theorie natürlich noch leichter zu erklären, weil es feststeht, dass der Alkohol die Fettzersetzung einschränkt.

c) Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Wirkungsweise des Alkohols wäre folgende: Der Alkohol vertritt im Stoffwechsel direkt die Stelle des Zuckers, eine Wirkungsweise, wie sie Satta für die antiketogenen Substanzen für möglich hält. Es wäre dann jedoch eine energischere Wirkung zu erwarten.

Baer und Blum*) fanden beim Phloridzindiabetes des Hundes eine Wirkung mit Glutarsäure, die den Wirkungen des Weines beim Diabetiker vollkommen entspricht. Sie fanden eine Herabsetzung der Zuckerausscheidung, der Azidose und des Harnstickstoffs. Nach diesen günstigen Erfahrungen war es wichtig, zu sehen, ob die Glutarsäure den menschlichen Diabetes in der gleichen Weise beeinflusst, denn damit wäre ein wichtiges Mittel gegen den Diabetes gefunden.

Es wurden 10 g Glutarsäure in destilliertem Wasser aufgelöst und Natriumbikarbonat hinzugefügt bis zur neutralen Reaktion.

*) l. c.

Das Präparat löste sich leicht, es wird also wahrscheinlich gut resorbiert. Der Patient nimmt es auf einmal ein.

Siehe Gesamt-Tabelle: 10. VIII. bis 12. VIII.

Die Erwartungen haben sich durchaus nicht bestätigt. Vielmehr sind sowohl Zucker- wie Azetonkörperwerte gestiegen. Allerdings dürfte wohl aus einem einzigen Versuch nicht der Schluss gezogen werden, dass die Glutarsäure beim menschlichen Diabetes überhaupt unwirksam sei. Bei der grossen Bedeutung dieser Frage können nur mehrere Versuche entscheiden. Auch Baer und Blum haben in späteren Versuchen mit der Glutarsäure beim menschlichen Diabetes ein negatives Resultat erhalten.

Bezüglich der Entstehung der Azetonkörper nimmt Geelmuyden an, dass sie aus Fett stammen. Loeb[21]) und Schwarz[22]) haben durch Versuche mit freien Fettsäuren bewiesen, dass aus diesen Azetonkörper gebildet werden. Magnus-Levy[23]) nimmt an, dass das Fett eine Muttersubstanz der Azetonkörper bildet, dass aber auch aus Eiweiss Azetonkörper entstehen. Er weist jedoch die Ansicht Sternbergs, dass Oxybuttersäure aus Eiweiss über β-Aminobuttersäure entstehe, zurück. Es wurden Eiweissspaltungsprodukte als sichere Azetonbildner erkannt, z. B. das Leuzin von Baer und Blum und von Embden, Salomon und Schmidt. Embden hat gezeigt, dass Aminosäuren durch Desaminierung und Abspaltung der Karboxylgruppe in Fettsäuren mit einem Kohlenstoffatom weniger umgewandelt werden, und dass diese wie die Fettsäuren überhaupt abgebaut werden, nämlich durch Oxydation in β-Stellung und Sprengung der Kette zwischen α- und β-Kohlenstoffatom, wie Knoop[24]) bei aromatischen Fettsäuren nachgewiesen hat. Darnach müssen auch die Aminosäuren Oxybuttersäure bilden, wenigstens jede Aminosäure, deren entsprechende Fettsäure die Vorbedingung für die Azetonkörperbildung erfüllt. Denn nach Baer und Blum verhalten sich die Säuren verschieden. Sie stellten eine Vermehrung der Azetonkörper durch Säuren mit vier Kohlenstoffatomen in gerader Reihe fest und schlossen aus ihren Versuchen, dass überhaupt die Säuren mit gerader c-Atomzahl in unverzweigter Kette Azetonkörper bilden. Verzweigte Säuren müssen mindestens vier c-Atome in unverzweigter Kette haben, um Oxybuttersäure bilden zu können. Baer und Blum nehmen an, dass bei der α- und β-substituierten Methyl- und Aethylbuttersäure die Methyl- oder Aethylgruppe abgespalten werde. Bei Säuren mit ungerader c-Atomzahl fanden sie eine Verminderung der Azetonkörperausscheidung. Dasselbe Resultat er-

gaben die Aminosäuren mit gleicher c-Atomzahl, z. B. Propionsäure und Alanin, ebenso die zugehörige Oxysäure, die Milchsäure.

Auch die Frage der aromatischen Gruppe des Eiweisses wurde von den genannten Autoren in den Bereich der Untersuchung gezogen. Es ist noch nicht sicher, in welchem Stadium die aromatische in eine aliphatische Verbindung übergeht, und welches die Zwischenstufen des Abbaus sind. Embden, Salomon und Schmidt haben Tyrosin und Phenylalanin, da sie als sichere Eiweissspaltungsprodukte bekannt sind, und β-Phenyl-α-Milchsäure und Homogentisinsäure, von denen man annimmt, dass sie Zwischenprodukte des Tyrosin und Phenylalanin bilden, in der durchströmten Leber untersucht und bei allen diesen Substanzen eine Azetonbildung gefunden.

Baer und Blum*) haben bei einer 15 jährigen Diabetika durch Phenylalanin und Tyrosin eine Vermehrung der Oxybuttersäure erzielt. Diese mit vier c-Atomen ausgestattete Säure kann nicht aus der Seitenkette mit drei c-Atomen allein entstanden sein, es muss also der Ring bei der Bildung beteiligt sein. Baer und Blum bestätigen die von Neubauer und Falta[25]) vertretene Annahme des Abbaus von Tyrosin und Phenylalanin über Homogentisinsäure. Auch Emden hält diese Art des Abbaus für wahrscheinlich, da sie mit der Anschauung von der Umwandlung einer Aminosäure in eine Fettsäure mit einem c-Atom weniger durch Desaminierung und Abspaltung der Karboxylgruppe übereinstimmt. Für den weiteren Abbau nimmt Embden eine primäre Azetonbildung aus dem Benzolring nach Abspaltung der Seitenkette an, während nach der Meinung von Baer und Blum die beiden Kohlenstoffatome der Essigsäure und die beiden benachbarten Kohlenstoffatome des Ringes zum Aufbau der Oxybuttersäure dienen.

Da nur der Versuch von Baer und Blum mit Phenylalanin am menschlichen Diabetiker angestellt worden ist, und der Ausschlag nicht sehr gross war, so war es wünschenswert, den Versuch bei einem Diabetiker zu wiederholen. Daher erhielt Pat. Schm. Phenylalanin. Es sollten 34 g in drei Portionen zur Aufnahme gelangen, den letzten Teil jedoch verweigerte der Kranke. Es waren 9 g. Somit erhielt er 25 g. Das Präparat wurde von Herrn Dr. Gross synthetisch hergestellt.

[Siehe Gesamt-Tabelle: 17. IX. bis 20. IX.

Die erhöhte N-Ausscheidung zeigt, dass das Phenylalanin re-

*) l. c.

sorbiert wurde. Die Oxybuttersäure ist am Tage der Resorption vermindert, doch machen es die höheren Werte für Oxybuttersäure an den darauffolgenden Tagen wahrscheinlich, dass das Phenylalanin wirklich in Oxybuttersäure übergegangen ist. Wahrscheinlich wird der N schneller ausgeschieden als der N-freie Rest.

Schwarz und Stäubli*) haben eine Azetonkörpervermehrung durch Fettzulage in der Kost erzielt. Nach der Tabelle scheint dies auch bei unserem Fall zuzutreffen. Bei Verminderung der Fettzufuhr findet fast regelmässig auch eine Herabsetzung der Azetonkörper statt. Sonderbarerweise treffen mit der grössten Fettzufuhr die höchsten Zuckerwerte zusammen.

Die Tabelle gibt, abgesehen von den Versuchen, durch die lange Dauer der Untersuchung ein klares Bild von dem wechselnden Zustand eines schweren Diabetes. Man sieht, dass die Relationen der ausgeschiedenen Substanzen nicht konstant sind. Nur die Schwankungen des Zuckers und der Azetonkörper gehen infolge der gleichmässigen Kost meist parallel. Anfangs sind beide sehr hoch, im Laufe der Behandlung werden beide geringer. Auch das Verhältnis von Stickstoff und des aus Eiweiss (?) entstehenden Zuckers (nach Abzug der Kohlehydrate der Nahrung) ist nicht konstant. In der ersten Zeit übersteigt es den von Minkowski aufgestellten Faktor 2,8 beträchtlich — bis 5,5 — . In der letzten Zeit wird nicht mehr Zucker ausgeschieden, als aus den zugeführten Kohlehydraten entstehen kann, so dass also die Glykosurie scheinbar in eine leichte Form übergegangen ist; man hätte sie wahrscheinlich vorübergehend durch strenge Diät beseitigen können. Dass der Diabetes trotzdem nicht der leichten Form angehört, zeigt die noch bestehende, immerhin noch bedeutende Azetonkörperausscheidung.

Das Befinden des Kranken war in der letzten Zeit durchaus zufriedenstellend. Das Körpergewicht hat in den zehn Wochen um 7,2 kg zugenommen. Im besten Wohlbefinden wurde er auf seinen Wunsch entlassen. Man geht wohl nicht fehl, wenn man die allmählich eintretende Besserung dem Wein und den Alkoholversuchen zuschreibt, besonders deswegen, weil nach Aufhören mit diesen Versuchen der Zucker und die Azetonkörper wieder etwas ansteigen. Nach dem Austritt aus dem Krankenhaus soll sich der Zustand des Patienten verschlechtert haben, und sechs Wochen nachher soll er an Coma diabeticum gestorben sein.

---

*) l. c.

Zusammenfassung der Resultate:

1. Wein bildet in grossen Dosen im Coma ein Heilmittel gegen die Bildung der Azetonkörper, ausserdem dient er bei mangelnder Appetenz als Nahrungsmittel.

2. Ausserhalb des Comas schränkt der Wein in kleinen Dosen die Azidosis ein und vermindert die Zucker- und Stickstoffausscheidung.

3. Die wirksame Substanz des Weines ist der Alkohol.

4. Glyzerin vermindert die Azetonkörperausscheidung, vermehrt aber den Harnzucker.

5. Glutarsäure war beim menschlichen Diabetiker unwirksam.

6. Phenylalanin scheint eine Vermehrung der Azetonkörper zu bewirken.

Zum Schluss meiner Arbeit erachte ich es als eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Friedr. von Müller für die Ueberlassung der Arbeit und das rege Interesse an derselben, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Neubauer und Herrn Dr. Gross für die freundliche Unterstützung und Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Gesamt-Tabelle.

Datum 1907	Körpergewicht	Diät: Fett	Diät: Kohlehydrate	Diät: Kalorien d. Nahrg.	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Zucker: %	Zucker: gr	Azeton	β-Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper	NH_3	Zucker aus Eiweiss≈δ	N	δ:N	Kal. n. Abzug der Verluste	Bemerkungen
23. VII.	47,7	191	29	2263	2920	1027	3,0 0,8 3,8	111	4,96	30,95	39,83	4,5	82	17,8	4,5	1627	
24.		202	32,6	2445	3010	1031	2,9 0,4 3,3	99,3	4,15	22,80	30,23	4,8	66,7	15,4	4,3	1901	
25.		221	46	2727	3260	1025	2,3 0,4 2,7	88,0	4,54	32,66	40,79	4,1	49,5	15,1	2,8	2181	
26,		230	49	2786	3750	1023	2,1 0,3 2,4	90,0	7,18	40,18	53,02	6,18	41	16,9	2,5	2163	
27.	46,4	277	47	3224	4020	1023	2,1 0,3 2,4	96,5	8,57	44,91	60,25	5,13	42,5	15,1	3,2	2555	
28.		36,5	24,5	500	2720	1017	1,0 0,3 1,3	**35,4**	**3,8**	**20,19**	**26,99**	4,03	11	**9,4**	**1,1**	132 + 1296 für Wein	Coma 1400 ccm Wein 50 gr Natr. bicarb.
29.		38,5	24,5	580	2000	1020	1,8 0,2 2,0	40,0	2,66	9,69	14,45	4,03	15,5	11,9	1,3	450 + 648 f.W.	700 ccm Wein
30.		220	39,3	2589	2270	1021	1,6 0,4 2,0	45,4	3,33	18,47	24,43	7,28	6,1	10,7	0,6	2292	
31.		221	48,9	2745	2360	1024	2,9 0,3 3,2	75,5	3,66	13,68	20,23	3,08	26,6	11,1	2,4	2344	
1. VIII.		266	47,2	2715	3390	1024	3,6 0,2 3,8	128,8	4,31	19,11	26,83	3,83	81,6	14,9	5,5	2065	
2.		263	49,9	3044	3390	1025	3,6 0,2 3,8	128,8	4,15	15,58	23,01	3,60	78.9	14,48	5,4	2411	
3.	46,7	222	42,4	2449	3000	1025	3,1 0,2 3,3	99	4,11	18,13	25,49	2,93	56,6	12,18	4,6	1927	
4.		225	45,3	2651	3350	1025	3,5 0,4 3,9	130,6	3,95	23,46	30,53	4,99	85,3	16,04	5,3	1977 + 648	Destillat aus 1000 ccm Wein = 90g Alk.
5.		231	43,5	2787	3050	1024	2,7 0,3 3,0	91,5	4,95	18,15	27,01	5,22	48	16,23	3,0	2289	
6.		234	44,2	2987	2780	1025	3,6 0,1 3,7	102,8	2,70	**9,20**	**14,03**	3,67	58,6	15,02	3,9	2502	Rückst. aus 1000 ccm Wein Versuch I
7.		232	42,3	2822	3410	1026	3,6 0,3 3,9	132,9	3,87	18,38	25,31	4,45	90,6	17,37	5,2	2163	

Gesamt-

Datum 1907	Körpergewicht	Diät: Fett	Diät: Kohlehydrate	Diät: Kalorien d. Nahrg.	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Zucker %	Zucker g	Azeton	β-Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper	NH_3	Zucker aus Eiweiss = δ	N	δ : N	Kal. n. Abzug der Verluste	Bemerkungen
VIII. 8.		239	50,5	2928	2780	1020	2,5 / 0,2 / 2,7	75,1	2,66	14,36	19,12	2,78	24,6	10,66	2,3	2634 + 648	1000 ccm Wein
9.	46,0	192	43,6	2431	3240	1024	2,7 / 0,3 / 3,0	97,2	5,20	25,40	34,71	3,57	53,6	12,88	4,1	1875	
10.		229	39	2752	2940	1022	2,3 / 0,2 / 2,5	73,5	4,25	11,56	19,17	4,07	34,6	13,67	2,5	2374	
11.		231	44,1	2841	3410	1024	2,9 / 0,2 / 3,1	105,7	3,91	17,07	24,07	3,97	61,6	13,75	4,4	2298	10 g Glutarsäure
12.		224	40,2	2728	3410	1025	3,5 / 0,3 / 3,8	129,8	3,83	15,32	22,18	4,61	89,6	16,80	5,3	2095	
13.		216	42	2658	2940	1025	3,2 / 0,3 / 3,5	102,9	3,43	11,33	17,47	3,88	60,9	13,42	4,5	2157	
14.		230	58,3	2870	2370	1022	2,4 / 0,3 / 2,7	63,99	2,27	9,57	13,63	3,19	5,7	10,22	0,5	2546	Rückst. aus 1000 ccm Wein Versuch II
15.		229	47,3	2797	2770	1022	2,8 / 0,2 / 3,0	83,1	2,44	18,84	23,11	3,22	35,8	9,97	3,6	2312	
16.		180	58,3	2382	2870	1026	3,2 / 0,1 / 3,3	94,7	2,93	13,9	19,20	3,77	36,4	13,7	2,6	1907	
17.		228	56	2800	2570	1027	3,1 / 0,2 / 3,3	84,8	3,13	16,39	21,99	3,64	28,8	12,27	2,3	2353	Rückst. aus 1000 ccm Wein Versuch III
18.		234	43,1	2859	2840	1025	3,3 / 0,3 / 3,6	102,2	4,72	16,99	25,44	3,80	59,1	12,96	4,5	2325	
19.		228	45,1	2758	3030	1022	2,9 / 0,1 / 3,0	90,9	1,97	10,29	13,81	3,81	45,8	13,11	3,5	2323 + 648	90 g Alk. 1000 ccm Wein entspr.
20.		236	45	2909	2950	1023	2,3 / 0,2 / 2,5	73,8	3,64	20,23	26,75	3,61	28,8	12,51	2,3	2185	
21.	47,3	236	47,7	2861	2650	1025	2,7 / 0,2 / 2,9	76,9	3,42	16,35	22,47	3,17	29,2	10,64	2,7	2444	
22.		240	57	2976	3020	1026	3,1 / 0,3 / 3,4	102,68	3,11	15,7	21,32	3,86	45,6	12,77	3,6	2458	10 g Glycerin
23.		236	51,1	2901	3190	1024	2,5 / 0,3 / 2,8	89,32	4,09	15,5	22,82	4,21	38,2	13,79	2,8	2431	
24.		236	55,8	2906	3110	1024	2,2 / 0,3 / 2,5	77,75	3,88	18,44	25,39	3,7	22	13,84	1,6	2472	

Tabelle.

Datum 1907	Körpergewicht	Diät: Fett	Diät: Kohlehydrate	Diät: Kalorien d. Nahrg.	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Zucker %	Zucker g	Azeton	β-Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper	NH_3	Zucker aus Eiweiss ∞ δ	N	δ : N	Kal. n. Abzug der Verluste	Bemerkungen
VIII.							1,7										
25.		236	46,9	2944	2700	1021	0,4	56,7	3,72	16,87	23,53	3,75	9,8	13,5	0,7	2605	
							2,1										
							2,3										
26.		248	60,4	3052	2920	1023	0,2	73,0	3,15	14,93	20,06	4,13	12,6	11,63	1,0	2658	
							2,5										
							1,7										
27.		234	59,1	2882	2950	1021	0,2	56,05	3,77	13,19	19,94	4,23	0	13,84	0	2562	Rückst. aus 1000 ccm Wein Vers. IV
							1,9										
							1,5										
28		232	49	2732	3100	1019	0,2	52,7	3,93	16,43	23,47	4,01	3,7	13,5	0,2	2409	
							1,7										
							1,5										
29.		186	47,9	2336	2620	1019	0,1	41,9	2,95	10,99	16,27	3,4	0	11,63	0	2091	
							1,6										
							1,6										
30.		232	47,7	2755	3130	1022	0,2	56,34	4,4	7,52	15,4	4,39	8,6	14,85	0,6	2454	
							1,8										
							1,1										
31.		237	47,2	2787	3000	1016	0,1	**36**	**2,05**	**6,14**	9,81	3,82	**0**	**11,13**	**0**	2595 + 648	1000 ccm Wein
							1,2										
IX.							0,8										
1.		228	45,2	2691	2590	1020	0,2	25,9	4,13	3,61	11,0	3,72	0	12,18	0	2535	
							1,0										
							1,5										
2.	49,5	232	46	2737	2220	1022	0,2	37,7	2,82	3,10	8,15	3,58	0	12,78	0	2545	
							1,7										
							1,6										
3.		235	45,2	2782	2720	1023	0,2	48,96	4,12	10,81	18,19	3,90	3,7	12,38	0,3	2489	
							1,8										
							0,7										
4.		232	45,4	2771	2550	1016	0,1	**20,4**	**2,37**	**0**	**4,24**	3,17	0	**9,21**	0	2668 + 648	90 g Alkohol
							0,8										
							1,0									2688	
5.		232	56,3	2801	1700	1023	0,2	**20,4**	**2,16**	**2,60**	**6,47**	3,32	0	**10,78**	0	+ 648	90 g Alkohol
							1,2										
							0,9									2681	
6.		238	44,7	2854	2360	1020	0,2	**25,9**	**2,82**	**9,77**	**14,82**	3,61	0	**10,94**	0	+ 648	90 g Alkohol
							1,1										
							1,1										
7.		241	47,3	2925	2360	1020	0,2	30,7	3,73	3,52	10,20	3,91	0	11,10	0	2753	
							1,3										
							1,8										
8.		242	40,1	2892	2730	1021	0,2	54,6	3,67	5,65	12,22	4,01	14,5	11,01	1,3	2613	
							2,0										
							1,8										
9.		242	59,9	2978	2400	1023	0,2	48,0	3,46	13,34	19,53	3,69	0	10,72	0	2693	Rückst. aus 1000 ccm Wein im Vakuum dest. Vers. V
							2,0										
							2,1										
10.		242	61,4	3002	2170	1025	0,2	49,9	**2,93**	**11,69**	**16,94**	3,72	0	10,82	0	2721	
							2,3										

Gesamt-

Datum 1907	Körpergewicht	Diät: Fett	Diät: Kohlehydrate	Diät: Kalorien d. Nahrg.	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Zucker: %	Zucker: g	Azeton	β-Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper	NH_3	Zucker aus Eiweiss = δ	N	δ : N	Kal. n. Abzug der Verluste	Bemerkungen
IX.							1,6										Rückst. aus 1000 ccm Wein im Vakuum dest.
11.		240	56	2897	2550	1021	0,2	**45.9**	3,02	**11,56**	**16,97**	3,09	0	9,64	0	2632	
							1,8										
							1,9										
12.		246	62	3042	2600	1024	0,3	57,2	3,48	14,21	20,44	3,75	0	11,68	0	2715	
							2,2										
							1,6										
13.		242	55,4	2954	2490	1022	0,2	44,8	3,41	13,30	19,4	3,47	0	12,03	0	2682	
							1,8										
							2,1										
14.		240	65,8	2979	2070	1024	0,2	47,6	2,42	10,03	14,36	3,58	0	11,48	0	2719	
							2,3										
							2,4										
15.	50,4	241	53,6	2940	2170	102[illegible]	0,1	74,3	3,06	3,06	8,54	3,72	20,7	12,97	1,6	2597	
							2,5										
							2,1										
16.		240	66	2943	2430	1025	0,2	55,9	3,54	8,65	14,99	3,52	0	12,55	0	2646	
							2,3										
							2,1										
17.		239	64,1	2932	2500	1023	0,0	52,5	3,08	7,56	13,07	3,38	0	11,62	0	2657	
							2,1										
							1,9										25 g Phenyl-alanin
18.		237	56,1	2953	2540	1026	0,1	50,8	3,70	3,05	**9,76**	4,02	0	**14,47**	0	2701	
							2,0										
							2,1										
19.		244	52,3	3001	2200	1027	0,2	50,6	3,40	15,21	**21,29**	3,55	0	13,65	0	2697	
							2,3										
							1,7										
20	51,0	243	61,2	3015	2510	1026	0,15	46,3	3,81	18,37	**25,18**	3,93	0	13,67	0	2711	
							1,35										
							1,9										
21.		242	52,1	2941	2460	1026	0,0	46,7	3,72	6,62	13,28	4,14	0	13,74	0	2689	
							1,9										
							2,0										
22.		245	55,5	3028	2310	1027	0,25	51,9	2,43	7,56	11,91	3,78	0	13,45	0	2761	
							2,25										
							2,5										
23.		242	51,5	2914	2020	1027	0,1	52,5	2,52	6,19	10,7	3,58	0	12,13	0	2650	
							2,6										
							1,6										
27.		243	55,7	2810	1870	1025	0,0	29,92	2,48	3,09	9,53	3,04	0	9,37	0	2644	
							1,6										
							1,6										
28.		232	58,9	2721	1770	1024	0,05	29,2	2,61	7,6	12,27	3,16	0	10,53	0	2546	
							1,65										
							1,6										
29.		235	59,3	2830	2310	1024	0,1	39,27	2,75	11,0	15,92	2,96	0	10,74	0	2597	
							1,7										
							1,6										
30.		238	59,9	2862	2380	1024	0,2	42,34	2,42	15,79	20,12	3,51	0	10,59	0	2597	
							1,8										

Tabelle.

Datum 1907	Körpergewicht	Diät: Fett	Diät: Kohlehydrate	Diät: Kalorien d. Nahrg.	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Zucker: %	Zucker: g	Azeton	β-Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper	NH_3	Zucker aus Eiweiss = δ	N	δ : N	Kal. n. Abzug der Verluste	Bemerkungen
X.							2,7										
1.	52,0	235	61	2806	2170	1026	0,2	**62,93**	3,19	**8,80**	**14,51**	3,22	!	9,32	!	2481	44 g Glyzer.
							2,9										
							2,2										
2.		237	57	2840	2500	1026	0,2	60,0	3,14	11,4	17,02	3,84	0	11,48	0	2517	
							2,4										
							2,4										
3.		237	55,4	2839	2040	1027	0,6	53,04	2,05	8,7	12,37	3,22	0	12,16	0	2565	
							2,6										

Literatur.

1. Rosenfeld, Deutsch. med. Wochenschr. 1885, No. 41.
2. Hirschfeld, Zeitschr. für klin. Med., Bd. 28 u. 31.
3. Fr. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchows Archiv, Supplementsheft zum 131. Band. 1899.
4. Borchardt, Arch. für experim. Path. u. Pharm. 53.
5. Weintraud, Arch. für experim. Path. u. Pharm. 34.
6. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels.
7. Julius Meyer, Inauguraldissertation. Strassburg 1895.
8. Satta, Hofmeisters Beitr. VI. 1905.
9. Baer und Blum, Hofmeisters Beitr. 10.
10. Neubauer, Münchn. med. Wochenschr. 17, 1906.
11. Benedikt und Török, Zeitschr. für klin. Med. 60. 1906.
12. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Nothnagels spez. Pathologie und Therapie VII, 1.
13. Hirschfeld, Die Anwendung des Alkohols bei der Zuckerharnruhr. Berl. klin. Wochenschr. 1895. 95.
14. Magnus-Levy, Arch. für experim. Path. und Pharm. 45.
15. Stäubli, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 93, 1908.
16. Miura, v. Noordens Beitr. zur Lehre vom Stoffwechsel I. 1892.
17. Fr. Müller, Zeitschr. für Biol. 42.
18. Embden, Salomon und Schmidt, Hofmeisters Beitr. VIII.
19. Baer und Blum, Arch. für experim. Pathol. und Pharm. 55 u. 56.
20. Geelmuyden, Zeitschr. für phys. Chem., Bd. 23.
21. Loeb, Zentralbl. für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten (cit. nach Baer und Blum).
22. Schwarz, Deutsch. Arch. für klin. Med. 76 (cit. nach Baer und Blum).
23. Magnus-Levy, Die Azetonkörper, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.
24. Knoop, Hofmeisters Beitr. VI. 151.
25. Embden und Kalberlah, Ueber Azetonbildung in der Leber. Hofmeisters Beitr. VIII.
26. Mohr, Ueber die Zuckerbildung im Diabetes mellitus. Zeitschr. für klin. Med. 52.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 14. April 1880 zu Osterhusen bei Funnix als Tochter des Landwirts Ihnken Dirks und seiner Ehefrau Elise geb. Meppen. Nachdem ich fünf Jahre die Gymnasialkurse für Mädchen zu Hannover besucht hatte, legte ich am 9. März 1904 in Goslar die Reifeprüfung ab. Dann studierte ich in Göttingen fünf Semester Medizin und bestand am 21. Juli 1906 in Göttingen die ärztliche Vorprüfung. Nach einem weiteren Studium von fünf Semestern in München begann ich am 15. März 1909 das Staatsexamen und beendete es am 12. Mai 1909.